

Leczenie reperfuzyjne zawału wspomagane endogennymi mechanizmami kardioprotekcyjnymi

The endogenous cardioprotection during reperfusion in acute myocardial infarction

Jarosław Zalewski^{1, 2}, Jadwiga Nessler^{1, 2}

¹Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Kraków

²Klinika Choroby Wieńcowej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Streszczenie

Najbezpieczniejsza i najskuteczniejsza terapia reperfuzyjna w ostrym zawałe serca polega na bezzwłocznym wykonaniu pierwotnej angioplastyki wieńcowej połączonej z odessaniem skrzepliny z nasierdziowego odcinka i implantacji stentu w miejsce odpowiedzialne za incydent w osłonie leków przeciwplateletowych i przeciwzakrzepowych. Niestety, u dużego odsetka pacjentów model ten nie gwarantuje dobrego odległego wyniku klinicznego ani poprawy funkcji lewej komory. Mimo bezspornych korzyści związanych z reperfuzją, naukowcy dysponują dowodami na to, że jej początkowa faza prowadzi do dodatkowego uszkodzenia wcześniej niedokrwionego obszaru, a zatem końcowy efekt stanowi wypadkową korzyści i zniszczenia, jakie wiążą się z falą reperfuzji. Badania doświadczalne wskazują, że hartowanie reperfuzją polegające na kilku cyklach naprzemiennie występujących krótkich epizodów reperfuzji i niedokrwienia bezpośrednio po zakończeniu fazy niedokrwienia, a przed rozpoczęciem fazy reperfuzji, ogranicza strefę zawału. Komórkowym efektem tego procesu odpowiedzialnym za działanie ochronne są mitochondrialne megakanaly. Wciąż brak klinicznego potwierdzenia skuteczności zarówno procesu hartowania reperfuzją, jak i farmakoterapii naśladującej hartowanie z udziałem cyklosporyny w randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych z odpowiednio zaprojektowanym punktem końcowym. Dotychczas większość klinicznie przebadanych preparatów naśladujących endogenną kardioprotekcję, takich jak m.in. adenozyne, erytropoetyna, inhibitor kinazy białkowej C-δ, przedsionkowy peptyd natriuretyczny, atorwastatyna czy nikorandil, okazała się nieskuteczna. Czas pokaże, czy hartowanie reperfuzją i jego naśladowanie spełnią pokładane nadzieje i znajdą uznanie w zaleceniach dotyczących leczenia zawału.

Słowa kluczowe: ostry zawał serca, pierwotna angioplastyka wieńcowa, hartowanie reperfuzją, mitochondrialny megakanaly

Abstract

A prompt primary percutaneous coronary intervention with aspiration thrombectomy and subsequent stent implantation at the culprit lesion combined with optimal anti-platelet and anti-thrombotic pharmacotherapy is the safest and most effective reperfusion strategy. Unfortunately, this therapy does not guarantee always a good, long-term clinical outcome and left ventricular function recovery. Despite the unquestionable benefit of reperfusion, we have evidence that its initial phase leads to additional damage at the area at risk, so the final effect is the compromise between benefits and destruction, which come with the reperfusion wavefront. Experimental studies suggest that postconditioning with several very brief cycles of ischaemia alternating with reperfusion applied immediately after relief of a prolonged epicardial occlusion is associated with the infarct size limitation. The cellular protective effect of postconditioning seems to be related to prevention of mitochondrial permeability transition pore activation. We have still to wait for confirmation of the clinical effectiveness of both postconditioning as well as pharmacotherapy that mimics postconditioning effects (e.g. with cyclosporine) in a randomised, multicenter clinical trial with properly designed endpoint. To date, most clinically tested agents that induced endogenous cardioprotection such as adenosine, erythropoietin, protein kinase C-δ inhibitor, atrial natriuretic peptide, atorvastatin and nicorandil were failed to reduce infarct size. Time will tell whether postconditioning and therapy that it mimics meet expectation and find place in the recommendations concerning management of acute myocardial infarction.

Key words: acute myocardial infarction, primary percutaneous coronary intervention, postconditioning, mitochondrial permeability transition pore

Kardiolog Pol 2011; 69, supl. III: 67–74

Adres do korespondencji:

dr n. med. Jarosław Zalewski, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków, tel: +48 12 626 08 08, e-mail: jzalewski@szpitaljp2.krakow.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

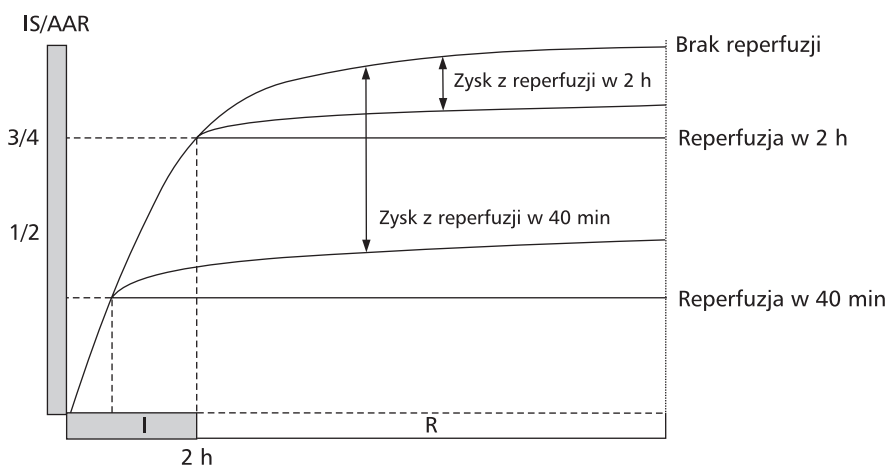
WSTĘP

Pęknięcie blaszki miażdżycowej lub owrzodzenie powierzchni śródbłonka w obrębie nasierdżiowego odcinka tętnicy wieńcowej z następczym wytworzeniem skrzepiny zamykającej światło naczynia, a rzadziej postępujące, krytyczne zwężenie miażdżycowe, skurcz naczynia lub mikrozatorowość są odpowiedzialne za powstanie zawału serca (MI). Podczas fazy niedokrwienia tempo i rozległość martwicy są pochodnymi stopnia rozwoju krążenia obocznego [1], poprzedzającej niedokrwienie indukcji endogennych mechanizmów ochronnych [2], czasu niedokrwienia [3] i rozległości strefy zagrożonej zawałem [4]. Bez przywrócenia przepływu wieńcowego proces martwicy postępuje szybko, od najwrażliwszej na niedokrwienie warstwy podwsierdziejowej w kierunku nasierdza, obejmując w pierwszych 2 h 70–80% strefy ryzyka, a po upływie 3–6 h prowadząc do powstania pełnościennej martwicy [1, 3, 4]. Ponad wszelką wątpliwość najpierw wykazano w badaniach doświadczalnych, a następnie potwierdzono wielokrotnie w obserwacjach klinicznych, że bezzwłoczna reperfuzja stanowi najskuteczniejszy sposób ograniczenia wszystkich konsekwencji MI. Mimo bezsprzecznie korzystnego działania procesu reperfuzji, badacze dysponują dowodami na to, że jej początkowa faza wywołuje dodatkowe niekorzystne efekty we wcześniej niedokrwionym obszarze, dlatego końcowy efekt jest wypadkową korzyści i zniszczenia, jakie wiążą się z falą reperfuzji (ryc. 1) [5]. Te dwa oblicza reperfuzji sprawiają, że laboratoria badawcze i ośrodki kliniczne sprawdzają metody umożliwiające optymalizację reperfuzji poprzez kliniczne wykorzystanie mechanizmów endogennej kardioprotekcji. W efekcie optymalna reperfuzja powinna stanowić korzystny bilans między uszkodzeniem, jakie w ogóle wiąże się z niereperfundowanym niedokrwieniem, a szkodą podczas reperfuzji z zastosowaniem wszyst-

kich klinicznie sprawdzonych, w tym również endogennych, sposobów kardioprotekcji.

REKOMENDOWANA TERAPIA REPERFUZYJNA

Wytyczne towarzystw kardiologicznych europejskiego [6] i amerykańskich [7] mówią, że u pacjentów z bólem/dyskomfortem w klatce piersiowej utrzymującym się < 12 h i towarzyszącym uniesieniem odcinka ST lub ostrym blokiem lewej odnogi pęczka Hisa należy zastosować terapię reperfuzyjną (klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności: A; tab. 1). Reperfuzję trzeba również rozważyć po upływie 12 h od początku objawów u chorych z klinicznymi i/lub elektrokardiograficznymi dowodami na postępujące niedokrwienie (IIa, C). Jeśli warunki logistyczne na to pozwalają i czas od pierwszego kontaktu pacjenta z lekarzem do napełnienia balonu w tętnicy wieńcowej nie przekroczy 2 h, a w przypadku osób z wczesną (pierwsze 2 h) prezentacją rozległego MI — 90 min, to w pierwszej kolejności zaleca się reperfuzję metodą pierwotnej angioplastyki wieńcowej (PCI) polegającą na mechanicznym udrożnieniu tętnicy wieńcowej (I, A). Niezależnie od czasu opóźnienia związanego z transportem, pierwotna PCI jest wskazana zawsze u chorych we wstrząsie i z przeciwwskazaniami do terapii fibrynolitycznej (I, B). Jeśli kryteria czasowe dla wykonania pierwotnej PCI z powodu niedostępności pracowni hemodynamicznej są nieosiągalne, to zwłoka czasowa jest nieuzasadniona i wówczas należy rozpocząć leczenie trombolityczne (I, A) o dużym powinowactwie do fibryny (I, B), najszybciej jak to możliwe, nawet już w ambulansie (IIa, A). W razie nieskutecznego leczenia fibrynolitycznego stwierdzonego klinicznie lub na podstawie niedostatecznej normalizacji uniesienia odcinka ST (< 50%), gdy obraz kliniczny i EKG wskazują na rozległy MI, należy rozważyć wykonanie ratunkowej PCI do 12 h od wystąpienia pierwszych objawów



Rycina 1. Czas niedokrwienia i reperfuzja a strefa zawału. Wielkość strefy zawału (IS) zależy od czasu trwania fazy niedokrwienia (I) i skuteczności reperfuzji (R). W pierwszych 2 h niedokrwienia strefa zawału rozwija się najszybciej. Każda reperfuzja po okresie niedokrwienia dłuższym niż 10–20 min wiąże się z dodatkowym uszkodzeniem, niemniej im wcześniej jest ona przeprowadzona, tym większy obszar zagrożonego niedokrwieniem miokardium (AAR) zostaje uratowany przed nieodwracalnym uszkodzeniem

Tabela 1. Klasy zaleceń i poziomy wiarygodności

Klasa zaleceń	Procedura/terapia	Poziom wiarygodności	Pochodzenie danych
I	Korzystna, przydatna i skuteczna	A	≥ 2 badania z randomizacją lub metaanalizy
II	Dane niejednoznaczne		
Ila	Raczej przydatna i skuteczna	B	1 badanie z randomizacją lub duże badania bez randomizacji
Ilb	Brak danych na przydatność i skuteczność		
III	Nieprzydatna/nieskuteczna	C	Opinie ekspertów

(IIa, A). W ostrej fazie MI każdy pacjent powinien niezwłocznie otrzymać 150–325 mg kwasu acetylosalicylowego (I, B), 600 mg kłopidogrelu (I, C) i heparynę (I, C) lub biwalirudynę (IIa, B) w dawce dostosowanej do masy ciała. Systematyczny przegląd badań z randomizacją pokazał, że abciksamab podany w ramach wspomagającej przeciwpłytkowej terapii podczas pierwotnej PCI (IIa, A) zmniejszał śmiertelność 30-dniową (2,4% v. 3,4%, $p < 0,05$) oraz po 6–12 miesiącach (4,4% v. 6,2%, $p = 0,01$), zmniejszał ryzyko ponownego MI (1,0% v. 1,9%, $p = 0,03$), jednocześnie nie wpływając na częstość wystąpienia udaru krwotocznego (0,61% v. 0,62%, $p = 0,62$) i innych poważnych powikłań krwotocznych (4,7% v. 4,1%, $p = 0,36$). Podobnych korzystnych dla abciksamabu zależności nie wykazano w odniesieniu do fibrynolizy. Ostatnio wykazano, że abciksamab podany przed PCI w grupie pacjentów nasyconych kłopidogrelem nie przynosi dodatkowej korzyści klinicznej i nie zmniejsza strefy MI. Torowana PCI polegająca na podaniu farmakologicznej reperfuzji (fibrynoliza z lub bez inhibitora receptora GP IIb/IIIa) i niezależnie od jej wyniku wykonaniu przezskórnej interwencji nie jest obecnie zalecana.

Aktualnie intensywnie bada się rolę systemów umożliwiających zmniejszenie ładunku skrzepliny w nasierdziowym odcinku podczas pierwotnej PCI. W dużym badaniu klinicznym TAPAS wykazano, że zaaspirowanie skrzepliny przed PCI wiązało się z lepszą reperfuzją tkankową i wyższym wskaźnikiem przeżycia po roku w porównaniu z konwencjonalną PCI (3,6% v. 6,7%, $p = 0,02$) (IIb, B). W przeprowadzonym następnie systematycznym przeglądzie badań z randomizacją [8] potwierdzono, że to manualna trombektomia aspiracyjna zmniejsza śmiertelność podczas pierwotnej PCI, ale nie trombektomia mechaniczna ani systemy zapobiegające embolizacji. Należy jednak pamiętać, że zasadniczy wpływ na rezultat tych metaanaliz miał wynik największego badania TAPAS. W zapobieganiu i leczeniu zespołu braku reperfuzji podczas pierwotnej PCI zaleca się aspirację skrzepliny (IIa, B) lub podanie abciksamabu (IIa, B). Wyniki najnowszych badań dotyczących odległej obserwacji pacjentów z MI z uniesieniem odcinka ST (STEMI) wskazują, że stenty pokryte lekami antyproliferacyjnymi zmniejszają ryzyko ponownych interwencji i nawrotu zwężenia w porównaniu ze stentami meta-

lowymi, bez istotnego wpływu na ryzyko zakrzepicy w stenckiej, ponownego MI, udaru czy zgonu [9].

Podsumowując, obecnie najskuteczniejsza i najbezpieczniejsza terapia reperfuzyjna w ostrym MI polega na bezzwłocznym wykonaniu pierwotnej PCI, w trakcie której w pierwszym etapie zostaje odesłana skrzeplina z nasierdziowego odcinka, a następnie zabezpiecza się miejsce odpowiedzialne za incydent stentem w osłonie leków przeciwpłytkowych (kwasu acetylosalicylowego i tienopiryny) oraz przeciwzakrzepowych (heparyny/biwalirudyny). Niestety u dużego odsetka pacjentów model ten nie gwarantuje dobrego wyniku odległego ani w odniesieniu do twardych klinicznych punktów końcowych, ani do poprawy funkcji lewej komory; dlatego są badane nowe farmakologiczne i niefarmakologiczne strategie mające wspomóc proces reperfuzji.

HARTOWANIE REPERFUZJĄ

Definicja

Hartowanie reperfuzją (*postconditioning*, HR) to proces polegający na wykonaniu kilku cykli naprzemiennie występujących krótkich epizodów reperfuzji i niedokrwienia między fazą niedokrwienia (I) i reperfuzji (R) [10]. Warunkiem *sine qua non* dla zaistnienia HR jest wykonanie pierwszego hartującego cyklu krótkiego epizodu R/I bezpośrednio po zakończeniu fazy niedokrwienia. Ten relatywnie prosty mechaniczny manewr ma być sygnałem włączającym biologiczne i molekularne endogenne mechanizmy ochronne znajdujące się w obrębie reperfundowanego miokardium. Jego prosta konstrukcja jest atrakcyjna z medycznego punktu widzenia, gdyż łatwo ją przenieść na grunt kliniczny, szczególnie podczas pierwotnej PCI u pacjentów z ostrym MI [11–14].

Protokół HR i jego konsekwencje

Hartowanie reperfuzją skutecznie ogranicza strefę MI (IS) w modelu I/R zarówno u małych (mysz, szczur [15–17]), jak i dużych (królik [18, 19], pies [10, 19, 20], świnia [21]) zwierząt doświadczalnych. Aby proces HR był efektywny, należy spełnić kilka warunków dotyczących przede wszystkim czasu trwania fazy niedokrwienia, okresu między końcem fazy niedokrwienia a reokluzją podczas pierwszego cyklu hartują-

Tabela 2. Badania eksperymentalne dotyczące hartowania reperfuzją

Gatunek	Czas I/R [min]	Liczba cykli HR	Czas cykli HR [s]	IS/AAR w grupach HR v. kontrolna	Efekt przeciwwzawałowy	Piśmiennictwo
Pies	60/180	3	30/30	15 ± 2% v. 25 ± 3%	↓ 40%	[10]
Pies	90/360	4	60/60	12 ± 5% v. 37 ± 5%	↓ 65%	[20]
Świnia	30/180	4	30/30	38 ± 5% v. 27 ± 5%	Brak efektu	[25]
Świnia	60/180	4	30/30	37 ± 4% v. 34 ± 8%	Brak efektu	[21]
		8	30/30	10 ± 1% v. 34 ± 8%	↓ 70%	
Królik	30/180	4 lub 6	30/30	20 ± 3% v. 35 ± 3%	↓ 43%	[18]
Królik	30/180	4	30/30	39 ± 7% v. 56 ± 4%	↓ 30%	[19]
Królik	30/180	4	30/30	35 ± 6% v. 29 ± 4%	Brak efektu	[i]
		4	60/60	45 ± 4% v. 42 ± 6%		
Królik	30/120	4	30/30	25 ± 3% v. 33 ± 2%	↓ 24%	[24]
		6	10/10	10 ± 3% v. 33 ± 2%	↓ 70%	
Szczur	30–45/120	4 × 10/10; 4 × 20/20; 8 × 30/30; 20 × 10/10			Brak efektu	[ii]
Szczur	20/30	3, 6	10/10	40 ± 3% v. 53 ± 2%	↓ 25%	[16]
Szczur	30/180	3	10/10	40 ± 2% v. 52 ± 3%	↓ 25%	[15]

I — niedokrwienie; R — reperfuzja; IS/AAR — wskaźnik strefa zawału/strefa niedokrwienia; HR — hartowanie reperfuzją; [i] Hale SL, Mehra A, Leeka J, Kloner RA. Postconditioning fails to improve no reflow or alter infarct size in an open-chest rabbit model of myocardial ischemia-reperfusion. *Am J Physiol*, 2008; 294: H421–H425; [ii] Dow J, Kloner RA. Postconditioning does not reduce myocardial infarct size in an in vivo regional ischemia rodent model. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2007; 12: 153–163

cego, czasu trwania faz hartującego cyklu i liczby cykli hartujących (tab. 2). Optymalny czas trwania fazy niedokrwienia dla zadziałania HR zależy od modelu doświadczalnego i np. u szczura wynosi 30–45 min, a gdy przekroczy 60 min, ochronne działanie HR zostaje znacznie ograniczone [22]. Również zbyt krótki czas fazy niedokrwienia w modelu MI u szczura czy świni spowodował, że HR nie przynosiło spodziewanego efektu [23]. Utratę przeciwwzawałowych właściwości HR obserwowano także wtedy, gdy czas od zakończenia fazy niedokrwienia do pierwszej okluzji cyklu hartującego, np. w sercu królika, był dłuższy niż 10 min [18], a w sercu szczura przekraczał 1 min [15].

Ze względu na różnice międzygatunkowe nie udało się stworzyć jednego protokołu dla HR. Z większości dotychczas zakończonych badań wynika, że im mniejsze zwierzę doświadczalne, tym krótsze powinny być cykle hartujące. W pierwszym badaniu dedykowanym HR Zhao i wsp. [10] porównywali skuteczność hartowania niedokrwieniem (*ischemic preconditioning*, HN) i hartowania reperfuzją w modelu MI u psa. Po okresie 60-minutowego niedokrwienia zastosowano 3 cykle hartujące o 30-sekundowej okluzji i 30-sekundowej reperfuzji (zapis w skróconej formie 30 s/30 s), które w porównywalny sposób do HN ograniczyły strefę MI o 40%, zmniejszyły nagromadzenie neutrofilów w strefie zagrożonej MI o 70% i poprawiły funkcję śródbłonną o 50%. W modelu serca królika *in situ* strefę MI udaje się skutecznie ograniczyć za pomocą zarówno 4–6 cykli hartujących 30 s/30 s [18, 19], jak i 6 cykli 10 s/10 s [24]. Z kolei skuteczny zabieg HR w modelach serca szczura *in situ* [25] i izolowanego serca

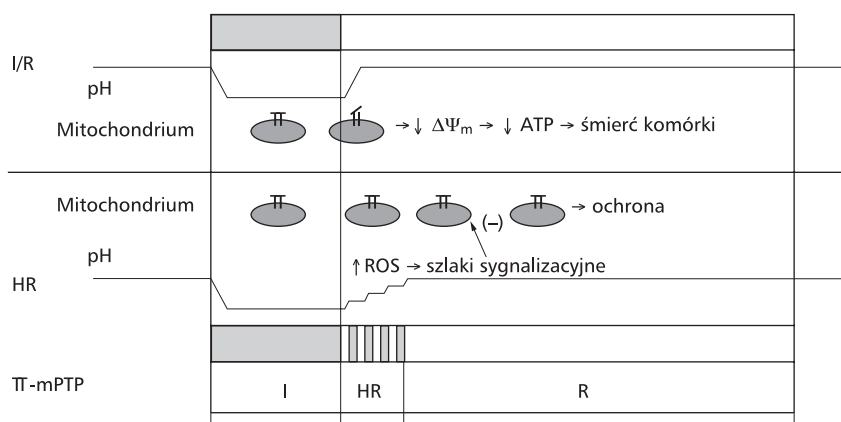
królika [24] wymaga 3–6 cykli 10 s/10 s. Ochronne działanie HR w modelu MI u świni zależy od liczby cykli hartujących. Schwarz i Lagranha [25] wykazali, że 4 cykle 30 s/30 s nie ograniczały strefy MI u świni. Iliodromitis i wsp. [21] potwierdzili tę obserwację, dodając, że 8 cykli 30 s/30 s wywoływało znamioną 70-procentową redukcję IS. Konieczność zastosowania większej liczby cykli hartujących w celu osiągnięcia ochronnego efektu badacze tłumaczyli potrzebą utrzymania niskiego pH w niedokrwionej tkance przez okres > 4 min potrzebny do aktywacji mechanizmów ochronnych.

Wiele argumentów przemawia również za tym, że HR zmniejsza liczbę i nasilenie wywołanej reperfuzją arytmii komorowej, głównie migotania i częstoskurczu, natomiast nie ogranicza czynnościowego ogłuszenia niedokrwionego miokardium niezależnego od wielkości strefy martwicy [19, 23].

Mechanizm HR

W proces HR są zaangażowane liczne uwolnione do przestrzeni międzykomórkowej podczas I/R czynne substancje wyzwalające go, receptory błonowe dla tych substancji i wewnątrzkomórkowe szlaki sygnalizacyjne [22, 23]. Naukowcy dysponują argumentami za tym, że końcowym ogniwem zaangażowanym zarówno w proces uszkodzenia, jak i hartowania reperfuzją są mitochondrialne megakanały (mPTP, *mitochondrial permeability transition pore*).

Niskie pH podczas fazy niedokrwienia spowodowane nagromadzeniem protonów w przestrzeni wewnątrz- i zewnątrzkomórkowej zapobiega aktywacji mPTP, hamując translokację zależnej od Ca²⁺ cyklofilii D. Podczas początkowej fazy



Rycina 2. Rola mitochondrialnych megakanatów w procesie hartowania reperfuzyj. Niskie pH podczas fazy niedokrwienia (I) zapobiega aktywacji megakanatu mitochondrialnego (mPTP). Podczas początkowej fazy reperfuzyj (R), związanej z szybkim wzrostem pH, mPTP ulegają nieodwracalnej aktywacji, co prowadzi do rozprężenia fosforylacji oksydacyjnej, redukcji mitochondrialnego potencjału błonowego ($\Delta\Psi_m$), przerwania produkcji ATP, obrzęku mitochondrium, destrukcji jego błony, uwolnienia aktywatorów białkowych i Ca^{2+} do przestrzeni wewnątrzkomórkowej i ostatecznie śmierci komórki. Fazy perfuzji kolejnych cykli hartowania reperfuzyj (HR) przynoszą wystarczającą ilość tlenu do produkcji wolnych rodników tlenowych (ROS), będąc jednocześnie zbyt krótkie, aby doprowadzić do normalizacji pH. Z kolei ROS aktywują szlak kinaz wczesnej protekcji, zapobiegając trwałej aktywacji mPTP i w ten sposób chronią komórkę

reperfuzyj związanej z szybkim wzrostem pH, mPTP nieaktywne w środowisku kwaśnym, ulegają nieodwracalnej aktywacji, co prowadzi do rozprężenia fosforylacji oksydacyjnej, przerwania produkcji ATP, obrzęku mitochondrium, destrukcji jego błony, uwolnienia aktywatorów białkowych oraz Ca^{2+} do przestrzeni wewnątrzkomórkowej i ostatecznie śmierci komórki (ryc. 2) [17].

Mechanizm wzbudzenia przez cykle krótkiego niedokrwienia i reperfuzyj podczas HR endogennych mechanizmów kardioprotekcyjnych, bez jednoczesnego uszkodzenia reperfuzyjnego, nie został do końca poznany. Według Cohena i wsp. [26] fazy perfuzji podczas HR przynoszą wystarczającą ilość tlenu do produkcji wolnych rodników tlenowych, ale są zbyt krótkie, aby doprowadzić do normalizacji pH. Z kolei wolne rodniki tlenowe aktywują szlak kinaz wczesnej protekcji (RISK, *reperfusion injury salvage kinases*), którego końcowym efektem są białka mPTP [23]. Istnieje coraz więcej argumentów za tym, że w proces przenoszenia kardioprotekcji związanej z HR na mPTP są zaangażowane m.in. izoforma ϵ kinazy białkowej C, kinaza białkowa G odpowiedzialna za syntezę cGMP, syntaza tlenu azotu, kanał potasowy zależny od ATP (K_{ATP}) oraz szlak kinaz poprawiających przeżycie (SAFE, *survivor activating factor enhancemnet*). Szlaki zależne od produkcji wolnych rodników są niezależne od pH tkankowego, a swoją funkcję ochronną mogą efektywnie wykorzystać tylko wówczas, gdy zdążą trwale uszczelnić mPTP, zanim ten ostatni zostanie otwarty w środowisku normalizującego się pH.

Podsumowując, HR zapobiega aktywacji mPTP poprzez wydłużenie i zmniejszenie tempa powrotu pH do normy w pierwszych minutach reperfuzyj. Jednocześnie powstające

w reperfundowanym miokardium wolne rodniki aktywują działające ochronnie mechanizmy hamujące aktywację mPTP, zanim pH ulegnie normalizacji [26].

Kliniczne znaczenie HR

Kolejne argumenty dotyczące korzystnych efektów HR płynące z badań przedklinicznych zachęcają do klinicznej aplikacji HR (tab. 3). W 2005 r. Staat i wsp. [11] opublikowali wyniki badania z randomizacją, do którego włączono 30 pacjentów ze STEMI o wczesnej prezentacji (ból do 6 h). Chorych leczono klasycznie metodą pierwotnej PCI lub PCI poprzedzono 4 hartującymi cyklami 60 s/60 s. W grupie poddanej hartowaniu pole powierzchni pod krzywą uwalniania enzymów w ciągu pierwszych 72 h, uznane za ekwiwalent strefy MI, było mniejsze o 36%. Trzy lata później ci sami badacze wykazali, że HR wiązało się z mniejszą strefą MI w badaniu scyntygraficznym po 6 miesiącach i lepszą funkcją lewej komory w badaniu echokardiograficznym po 12 miesiącach [27]. Korzystny efekt HR związany z mniejszą szkodą enzymatyczną odnotowali także Darling i wsp. [13], analizując retrospektywnie pacjentów poddawanych pierwotnej PCI, oraz Yang i wsp. [14] w małej, przeprowadzonej prospektywnie z randomizacją próbie klinicznej obejmującej 41 pacjentów. Z kolei Laskey i wsp. [12] przydzielili losowo 24 pacjentów z wczesnym (do 6 h) zawałem ściany przedniej do grupy leczonej klasycznie i poddanej hartowaniu dwoma cyklami 90 s/180 s. Hartowanie reperfuzyj wiązało się z dynamiczniejszą rezolucją uniesienia odcinka ST i poprawą rezerwy wieńcowej. Ostatnio grupa duńskich kardiologów [28] przeprowadziła badanie, przydzielając losowo 118 pacjentów ze STEMI do grupy leczonej klasycznie i poddanej hartowaniu

Tabela 3. Badania kliniczne nad reperfuzją zawału serca wspomaganą endogennymi mechanizmami kardioprotekcyjnymi

Projekt badania	Liczba pacjentów	Czas bólu	Protokół	Efekt	Piśmiennictwo
Wieloośrodkowe, randomizacja	30	< 6 h	4 cykle 60 s/60 s	Uwalnianie CK ↓ o 36%	[11]
Jednośrodkowe, randomizacja	24	< 6 h	2 cykle 90 s/180 s	Szybsza rezolucja ST w EKG, poprawa rezerwy wieńcowej	[12]
Jednośrodkowe, randomizacja	41	< 12 h	3 cykle 30 s/30 s	Uwalnianie CK ↓ o 27%	[14]
Wieloośrodkowe, randomizacja	118	< 12 h	3 cykle 30 s/30 s	Po 3 mies.: 19% ↓ IS w MRI, LVEF bez zmian	[28]
Jednośrodkowe, randomizacja	58	< 12 h	Cyklosporyna 2,5 mg/kg <i>i.v.</i>	Uwalnianie CK ↓ o 40%	[31]
Jednośrodkowe, randomizacja	28	< 12 h	Cyklosporyna 2,5 mg/kg <i>i.v.</i>	Po 6 mies.: 24% ↓ IS w MRI	[32]
Wieloośrodkowe, randomizacja	569	< 12 h	72 h wlew ANP	Uwalnianie CK ↓ o 15% Po 6–12 mies.: ↑ LVEF o 2,2%	[33]
Wieloośrodkowe, randomizacja	545	< 12 h	24 h wlew nikorandilu	Brak efektu	[33]
Jednośrodkowe, randomizacja	112	< 12 h	Adenozyna 4 mg <i>i.c.</i>	Brak wpływu na IS w MRI	[34]
Wieloośrodkowe, randomizacja	222	< 12 h	4 h wlew etyropoetyny	Brak wpływu na IS w MRI, więcej MACE	[35]
Wieloośrodkowe, randomizacja	1176	< 6 h	2,5 h wlew inhibitora PKC-δ	Brak wpływu na uwalnianie CK-MB, rezolucję ST w EKG, a po 3 mies. na wynik kliniczny i LVEF	[i]
Jednośrodkowe, randomizacja	171	< 12 h	80 v. 10 mg atorwastatyny przed PCI	↑ cTFC o 24% Brak wpływu na wynik kliniczny po 1 mies.	[36]

CK/CK-MB — kinaza kreatynowa/izoenzym MB; MRI — rezonans magnetyczny; IS — strefa zawału; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; MACE — niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe; cTFC — skorygowana liczba klatek ruchomego obrazu w angiografii; PKC-δ — izoenzym kinazy białkowej C; [i] Wyniki badania PROTECTION-AMI opublikowane podczas *American College of Cardiology* w kwietniu 2011 roku

4 cyklami 30 s/30 s. W badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) po 3 miesiącach wykazano mniejszą strefę MI (IS/AAR: 51% v. 63%, $p < 0,01$), jednocześnie nie znajdując różnic w wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (53% w obu grupach).

Na komentarz zasługuje prospektywne badanie [29], w którym 333 pacjentów ze STEMI podczas transportu do szpitala losowo przydzielano do grupy, u której wykonywano 4 cykle 5-minutowej inflacji i 5-minutowej deflacji mankietu do mierzenia ciśnienia (PerC, *perconditioning*) lub nie wykonywano podobnej procedury. Po 30 dniach indeks uratowanego miokardium oznaczony w badaniu scyntygraficznym u pacjentów podanych PerC był większy (0,69 v. 0,57, $p = 0,033$).

FARMAKOLOGICZNA KARDIOPROTEKCJA REPERFUZJI

W modelu doświadczalnym farmakologiczna blokada mPTP za pomocą cyklosporyny A wiązała się z redukcją strefy MI

o 45%, podczas gdy atraktylozyd otwierający mPTP całkowicie ją zniósł [30]. Piot i wsp. [31] wykazali w małej grupie 58 pacjentów, że bolus cyklosporyny podany losowo w dawce 2,5 mg/kg mc., 10 min przed wykonaniem pierwotnej angioplastyki zredukował o 40% ($p = 0,04$) uwalnianie CK-MB w ciągu pierwszych 72 h reperfuzji w stosunku do grupy kontrolnej. Dwa lata później ci sami badacze pokazali odległy efekt leczenia niewielkiej grupy 28 pacjentów, z którego wynika, że dożylnie podanie cyklosporyny wiąże się z redukcją strefy MI po 6 miesiącach i mniejszą przebudową lewej komory zmierzoną metodą MRI [32].

W dużym, wieloośrodkowym badaniu z randomizacją J-WIND [33] grupa japońskich badaczy sprawdzała, czy dodanie przedsionkowego peptydu natiuretycznego, który hamuje układ renina–angiotensyna–aldosteron i receptory dla endoteliny lub nikorandilu aktywującego kanały K_{ATP} poprawia wyniki terapii reperfuzyjnej. Do badania zakwalifikowano pacjentów poddanych zarówno terapii trombolitycznej, jak

i mechanicznej reperfuzji. Okazało się, że 72-godzinny wlew przedsiolkowego peptydu natriuretycznego spowodował 15-procentową ($p = 0,016$) redukcję uszkodzenia enzymatycznego i poprawę frakcji wyrzutowej w badaniu echokardiograficznym po 6–12 miesiącach średnio o 2,2% ($p = 0,024$), podczas gdy 24-godzinny wlew nikorandilu nie przyniósł żadnej poprawy.

Po serii pozytywnych badań AMISTAD, których rezultaty wykazały korzyść z podania adenozyiny podczas reperfuzji u pacjentów z zawałem ściany przedniej i dużą dawką adenozyiny ($70 \mu\text{g/kg/min}$ podawanej dożylnie przez 3 h), ostatnio ukazały się wyniki badania SALVAGE, w którym dowieńcowe podanie adenozyiny w dawce 4 mg podczas pierwotnej PCI nie miało wpływu na wielkość strefy MI i obstrukcji mikrokrążenia mierzonej za pomocą MRI [34]. W ostatnich miesiącach oprócz badania SALVAGE opublikowano także wyniki 2 dużych, negatywnych prób klinicznych z randomizacją dedykowanych kardioprotekcji podczas reperfuzji. W pierwszym z badań — PROTECTION AMI — którego wyniki ogłoszono podczas kongresu *American College of Cardiology* w kwietniu 2011 r., 2,5-godzinny wlew inhibitora kinazy białkowej δ rozpoczęty jeszcze przed otwarciem tętnicy odpowiedzialnej za MI, nie zmniejszył uszkodzenia enzymatycznego i nie przyspieszył rezolucji odcinka ST. Ponadto w odniesieniu do badanego leku nie zaobserwowano korzystnego efektu klinicznego ani poprawy funkcji lewej komory w badaniu scyntygraficznym po 3 miesiącach. W drugim badaniu — REVEAL [35] — 4-godzinny wlew erytropoetyny nie zmniejszył strefy MI mierzonej w MRI między 2. a 6. dobą. Obserwowano natomiast większą liczbę niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Opierając się na przeciwwzapalnym, przeciwzakrzepowym, antyoksydacyjnym i poprawiającym funkcję śródbłonna działaniu statyn, zaprojektowano badanie STATIN STEMI, w którym sprawdzano skuteczność dużej (80 mg) i małej (10 mg) dawki atorwastatyny podanej przed pierwotną PCI [36]. W losowo przydzielonej grupie 171 pacjentów duża dawka atorwastatyny nie przyniosła poprawy klinicznej, niemniej wiązała się z poprawą parametrów angiograficznych po zabiegu.

Interesujących wyników może dostarczyć trwające aktualnie wieloośrodkowe badanie NOMI, w którym pacjenci ze STEMI do 12 h od początku bólu są losowo przydzielani do grupy inhalowanej przez 4 h tlenkiem azotu o stężeniu 80 ppm (zawieszonym w N_2 i O_2) lub mieszaniną N_2 i O_2 . Inhalacja rozpoczyna się co najmniej 10 min przed PCI, a pierwszorzędowym punktem końcowym jest strefa MI mierzona w MRI w 2.–3. dobie od PCI i po 4 miesiącach. Badanie to zostało poprzedzone fazą doświadczeń na świniach zakończonych pozytywnym wynikiem, w których inhalacja NO podczas początkowej fazy reperfuzji wiązała się z istotną redukcją strefy MI.

PERSPEKTYWY KARDIOPROTEKCJI REPERFUZJI

Jeśli spojrzeć na aktualne zalecenia dotyczące reperfuzji w MI, to mimo kilku dekad badań przedklinicznych później

przenoszonych na grunt kliniczny, żaden z leków naśladujących endogenne kardioprotekcyjne mechanizmy nie znalazł uznanego miejsca w praktyce klinicznej. Czy to przypadek? Pomiedzy sterylną, precyzyjnie zaplanowaną pracą laboratoryjną a rzeczywistością, i to nawet tą z zastosowaniem badań klinicznych (najbardziej sterylna rzeczywistość kliniczna), istnieje ogromny rozdźwięk. Jeśli nawet w laboratorium uda się wykazać, że jakaś substancja lub procedura jest efektywna, to aby pomyślnie przeszła ona dalsze fazy kliniczne i badanie takie zostało zakwalifikowane do grupy liczących się w budowaniu rekomendacji, musi spełnić restrykcyjne wymogi. Nowoczesne badanie kliniczne testujące hipotezę dotyczącą endogennej kardioprotekcji musi: i) być przeprowadzone w dużej populacji, której liczebność wcześniej odpowiednio zaplanowana pozwoli sformułować uprawnione statystycznie wnioski; ii) obejmować pacjentów z rozległym MI; tylko wówczas można zauważyć korzyści z dodatkowych sposobów leczenia; iii) dotyczyć pacjentów z wczesną prezentacją; trzeba bowiem pamiętać, że po 2 h niedokrwienia 70–80% mięśnia sercowego w obszarze zagrożonym ulega martwicy; iv) mieć zaplanowany, precyzyjny sposób pomiaru efektu terapii; wydaje się, że narzędziem optymalnym do badań dotyczących MI u człowieka jest MRI umożliwiający ocenę zarówno strefy MI, jak i strefy zagrożonej MI. Spośród badań klinicznych dotyczących HR jedynie praca Lonborga i wsp. [28] spełnia te kryteria, natomiast wśród badań nad farmakologiczną kardioprotekcją reperfuzji trzy — SALVAGE [34], PROTECTION AMI i REVEAL [35] — spełniają większość z tych kryteriów, ale są jednocześnie badaniami negatywnymi. Jest to odpowiedź na pytanie, dlaczego kardioprotekcja reperfuzji wciąż nie znalazła miejsca w rekomendacjach klinicznych. Czy ma na to szansę? Czas pokaże, jednak patrząc na wysiłek związany z już zakończonymi badaniami, w obecnym kształcie raczej nie.

Praca powstała dzięki finansowemu wsparciu pochodzącemu z grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego [N402 187435].

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Reimer KA, Jennings RB. The wavefront phenomenon of myocardial ischemic cell death, II: transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest*, 1979; 40: 633–644.
2. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986; 74: 1124–1136.
3. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*, 1977; 56: 786–794.
4. Hearse DJ, Bolli R. Reperfusion induced injury: manifestations, mechanisms, and clinical relevance. *Cardiovasc Res*, 1992; 26: 101–108.

5. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest*, 1985; 76: 1713–1719.
6. Van de Werf F, Bax J, Betriu A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2909–2945.
7. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 focused update of the ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-Elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and the ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 2205–2241.
8. Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2008; 29: 2989–3001.
9. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): Final 3-year results from a multicenter, randomised controlled trial. *Lancet*, 2011; 377: 2193–2204.
10. Zhao Z-Q, Corvera JS, Halkos ME et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol*, 2003; 285: H579–H588.
11. Staat P, Rioufol G, Piot C et al. Postconditioning the human heart. *Circulation*, 2005; 112: 2143–2148.
12. Laskey WK, Yoon S, Calzada N, Ricciardi MJ. Concordant improvements in coronary flow reserve and ST-segment resolution during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a benefit of postconditioning. *Cath Cardiovasc Interv*, 2008; 72: 212–220.
13. Darling CE, Solari PB, Smith CS, Furman MI, Przyklen K. Postconditioning the human heart: multiple balloon inflations during primary angioplasty may confer cardioprotection. *Basic Res Cardiol*, 2007; 102: 274–278.
14. Yang XC, Liu Y, Wang LF et al. Reduction in myocardial infarct size by postconditioning in patients after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*, 2007; 19: 424–430.
15. Kin H, Zhao Z-Q, Sun H-Y et al. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion. *Cardiovasc Res*, 2004; 62: 74–85.
16. Kin H, Zatta AJ, Lofye MT et al. Postconditioning reduces infarct size via adenosine receptor activation by endogenous adenosine. *Cardiovasc Res*, 2005; 67: 124–133.
17. Gateau-Roesch O, Argaud L, Ovize M. Mitochondrial permeability transition pore and postconditioning. *Cardiovasc Res*, 2006; 70: 264–273.
18. Yang X-M, Proctor JB, Cui L et al. Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signaling pathways. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 1103–1110.
19. Couvreur N, Lucats L, Tissier R et al. Differential effects of postconditioning on myocardial stunning and infarction: a study in conscious dogs and anesthetized rabbits. *Am J Physiol*, 2006; 291: H1345–H1350.
20. Fujita M, Asanuma H, Hirata A et al. Prolonged transient acidosis during early reperfusion contributes to the cardioprotective effects of postconditioning. *Am J Physiol*, 2007; 292: H2004–H2008.
21. Iliodromitis EK, Georgiadis M, Cohen MV et al. Protection from postconditioning depends on the number of short ischemic insults in anesthetized pigs. *Basic Res Cardiol*, 2006; 101: 502–507.
22. Skyschally A, van Caster P, Iliodromitis EK et al. Ischemic postconditioning — experimental models and protocol algorithms. *Basic Res Cardiol*, 2009; 104: 469–483.
23. Ovize M, Baxter GF, Di Lisa F et al. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? *Cardiovasc Res*, 2010; 87: 406–423.
24. Yang X-M, Philipp S, Downey JM, Cohen MV. Postconditioning's protection is not dependent on circulating blood factors or cells but involves adenosine receptors and requires PI3-kinase and guanylyl cyclase activation. *Basic Res Cardiol*, 2005; 100: 57–63.
25. Schwartz LM, Lagranha CJ. Ischemic postconditioning during reperfusion activates Akt and ERK without protecting against lethal myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs. *Am J Physiol*, 2006; 290: H1011–H1018.
26. Cohen MV, Yang XM, M. Downey JM. The pH hypothesis of postconditioning: staccato reperfusion reintroduces oxygen and perpetuates myocardial acidosis. *Circulation*, 2007; 115: 1895–1903.
27. Thibault H, Piot C, Staat P et al. Long-term benefit of postconditioning. *N Engl J Med*, 2008; 359: 473–481.
28. Lonborg J, Kelbaek H, Vejstrup N et al. Cardioprotective effects of ischemic postconditioning in patients treated with primary percutaneous coronary intervention, evaluated by magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010; 3: 34–41.
29. Botker HE, Kharbanda R, Schmidt MR et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet*, 2010; 375: 727–734.
30. Hausenloy DJ, Maddock HL, Baxter GF, Yellon DM. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: a new paradigm for myocardial preconditioning? *Cardiovasc Res*, 2002; 55: 534–543.
31. Piot C, Croisille P, Staat P et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2008; 359: 473–481.
32. Mewton N, Croisille P, Gahide G et al. Effect of cyclosporine on left ventricular remodeling after reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 1200–1205.
33. Kitakaze M, Asakura M, Kim et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet*, 2007; 370: 1483–1493.
34. Desmet W, Bogaert J, Dubois C et al. High-dose intracoronary adenosine for myocardial salvage in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2011; 32: 867–877.
35. Najjar SS, Rao SV, Melloni C et al. Intravenous erythropoietin in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: REVEAL: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2011; 305: 1863–1872.
36. Kim J-S, Kim J, Choi D et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv*, 2010; 3: 332–339.